



**A barna és fehér zsírszövet szerepe a hideg-indukált
h termelésben**

Ph.D. értekezés tézisei

Jakus Péter

Témavezet k:

Prof. Dr. Sümegi Balázs

Prof. Dr. Sándor Attila

Pécs Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet

Pécs, 2010.

RÖVIDÍTÉSEK

ACC	acetyl-CoA karboxiláz
AKT	Akt1, protein kináz B (PKB)
BZS	barna zsírszövet
cAMP	adenozin 3',5'-ciklikus monofoszfát
CitLy	ATP-citrát liáz
ECL	kemilumineszcenciás reagens
GLUT4	glükóz transzporter-4
GSK3 β	glikogén-szintáz kináz-3 β
FZS	fehér zsírszövet
HSL	hormon szenzitív lipáz
MALDI	matrix-asszociált lézer deszorpció/ionizálás
NE	noradrenalin
P-ACC	foszforilált-ACC
P-AKT	foszforilált -AKT
PFK-1	foszfofruktokináz-1
P-GSK3	foszforilált -GSK3 β
PHD	piruvát-dehidrogenáz complex
PKA	protein kináz A
TOF	repülési idő ; tömegspekrométeres detektor típus
UCP	szétkapcsoló fehérje

BEVEZETÉS

Az emlősök testhőmérsékletüket állandó szinten tartják, függetlenül a külső hőmérséklet változásaitól. Az emlősöknél a hőtermelés három típusa különíthető el, mint a didergés, a hőmérséklet-által szabályozott és az anyagcsere által szabályozott hőtermelés. Az anyagcsere által szabályozott hőtermelés a hőegyensúly és a testtömeg között teremt kapcsolatot. A dolgozat a hőmérséklet-által szabályozott hőtermelés néhány aspektusát vizsgálja.

Az alacsony hőmérséklet által kiváltott elsődleges hőtermelés a didergés, ami a vázizom összehúzódása által keletkezik. Hosszabbtávú hideg hatására bizonyos emlősökben a didergés átvált a hőmérséklet-által szabályozott hőtermelésre. Ennek az emlősökre jellemző hőtermelési folyamatnak nincs szüksége izom-összehúzódásra.

Kezdetben a barna zsírszövet szerepét félreismerték, a csecsemőmirigy egy részének gondolták. Csak a korai 1960-as években tisztázódott pontos szerepe, hogy a hőtermelésben vesz részt, Donhoffer és Smith munkássága által.

Kétféle zsírszövetet különböztethetünk meg, úgymint barna- és fehér zsírszövetet. A két zsírszövet szerepe és szövettani képe is eltér. A fehér zsírszövet (FZS) a zsírok raktározására specializálódott jellegzetesen univacuolaris zsírsejtek építik fel, amelynek citoplazmája és sejtmagja a szélre nyomódott. Más szövetek zsírsavval való ellátását tudja biztosítani. A FZS-nek jelentős szerepe van a szervezet hőszigetelésében is, segítve a testhőmérséklet fenntartását. A vérben szállított zsírsavak első sorban a szív- és izomszövet tápanyag ellátását biztosítja. Az inzulin felszabadulása a hormon-szenzitív lipáz (HSL) inaktiválódásához vezet, és gátolja a zsírsavak lebontását, míg ezzel szemben a glukagon ellentétes hatást vált ki, és a zsírsavak felszabadulásához vezet foszforilációs kaskád révén, többek között foszforilálva a perilipin nevű fehérjét és a HSL-t. A szabad zsírsav a véráramba jutva albuminhoz kötődve szállítódik, míg a trigliceridek a lipázok által felszabaduló glicerinnel a májban glukoneogenezisre vagy energiatermelésre fordítható.

A hideg hatásnak kitett barna zsírszövet (BZS) rendeltetése más, és elkülönül a környezetétől a barnás-vöröses színével, amely a nagy számú mitokondrium és azon belül is a jelentős citokrómoknak köszönhető. Szöveti képe jellemző, hogy a zsírcseppek multivacuoláris megjelenésűek, és a szövet gazdagon behálózott kapilláris vérerekkel. A BZS fő szerepe a jelentős mitokondrium mennyiségből adódik, amely a zsírok oxidációjából származó energiát hőtermelésre fordítja, így közreműködik a testhőmérséklet fenntartásában. Ez a folyamat csak a részben szétkapcsolt mitokondrium állapotában lehetséges. A barna zsírszövet stimulálása, pl. noradrenalinral a tárolt trigliceridek gyors hidrolíziséhez vezet, amely rögtön belépnek a β -oxidációba. A kísérletek sorozata a 70-es években abba az irányba mutatott, hogy a barna zsírszövetnek egy atipikus ionáteresztő képességgel kell rendelkeznie, és ezen kísérletek feltételezték egy speciális fehérje jelenlétét a mitokondrium belső membránjában, amely felelősen lehet az eddig megismert nem természetes ion-áram vezetéséért. Ez a protein a termogenin nevet kapta illetve szétkapcsoló fehérje vagy uncoupling protein-1 (UCP1). Az UCP1 fehérje a mitokondrium belső membránjában található homodimer formában, purin nukleotidok allosztérikusan szabályozzák a működését, az ADP, GDP aktiválják, az ATP, GTP csökkenti aktivitását.

Az UCP1 felelős a proton visszaáramlásáért a mitokondrium intermembrán teréből a mátrixba, megkerülve az F_0F_1 ATP-ázt. Ezáltal a membránpotenciál energiájának egy része hőenergiává alakul. A UCP fehérjék részt vesznek a respirációs lánc regulációjában is.

Jelentős mérföldkő volt a szétkapcsoló fehérjék vizsgálatában, amikor az UCP1 homológjait emberi szövetekben is felfedezték (UCP2 és UCP3). Fontos szempont, hogy az UCP2 és UCP3 jóval kisebb mennyiségben fejeződnek ki, mint az UCP1, így ezek fehérjék mérsékelt szétkapcsoló hatással rendelkeznek. Az UCP2 expressziója általános az emlős szervezetben, a legtöbb szövetben megtalálható. Az UCP3 kifejeződése a barna zsírszövetre és az izomszövetre jellemző. Habár az UCP2-nek és UCP3-nak szintén jelentős a barna zsírszövetben az mRNA szintje, neutrális hőmérsékleten csupán az UCP3-nak van érdemi fehérje kifejeződése, az UCP2 elhanyagolható.

A szétkapcsoló fehérjék közül az UCP1- és UCP3-nak kifejezése ellentétes a hideg adaptációban, a barna zsírszövetben. Az UCP1 expressziója emelkedik, az UCP3-é csökken, míg mRNS szintjük egyaránt magas. A jelenség nem ismeretlen, a háttérben poszt-transzkripció és poszt-transzlációs folyamatokat kell feltételeznünk. A jelenség viszont egybevághat az UCP1 és UCP3 purin nukleotidok általi aktivitásbeli szabályozásával, miszerint az UCP3 aktiválódik magasabb ATP, és gátlódik magasabb ADP szint mellett.

A barna zsírszövet hormonális szabályozásában az inzulin és a noradrenalin (NE) játsza a legfontosabb szabályozó szerepet. Az emelkedett inzulinszint az inzulin-receptor szignál fehérje (IRS-1) foszforilálásával aktiválódik a foszfatidil-inozitol-3 kináz (PI-3K), amely a protein-dependes kináz (PDK) által foszforilációval aktiválja a protein kináz B-t (AKT). Az AKT aktivációja a glikogén szintáz kináz (GSK3 β) inaktiválódásához vezet, így a glikogén szintáz foszforilációja lecsökken, és ezzel párhuzamosan növekszik a foszfoprotein-foszfatáz (PP1) aktivitás, így eredetképpen a glikogén szintáz aktiválódik. Mindez egy igen jelentős glikogén felhalmozódást tesz lehetővé a BAT-ban például hideg-hatás utáni reakklimatizációnál (Farkas és mtsi., 1999).

Az értekezés kiindulási pontja az a megfigyelés volt, hogy drámai glikogén felhalmozódás volt megfigyelhető a barna zsírszövetben hideg környezethez való alkalmazkodást követően neutrális hőmérsékletre való visszatérést követően, miközben a BZS atrófiát szenved (Farkas és mtsi., 1999).

A kifejtett barna zsírszövet sejtjein a noradrenalin három α receptoron keresztül fejti ki hatását: β_1 , β_2 és β_3 . A BZS hőtermelésére β_3 -receptorokon keresztül valósul meg.

A barna és fehér zsírszövet között hideg környezeti hatás alatt együttműködés jön létre. A megemelkedett noradrenalin szintnek köszönhetően a fehér zsírszövetben az NE szignál cAMP szint emelkedésén keresztül protein kináz aktiválódást eredményez foszforilálva a perilipint és a HSL-t, zsírsav felszabadulást eredményezve. A együttműködés eredményeképp a NE hatására cAMP, PKA útvonalon keresztül fokozódik az β -oxidáció és UCP1 génexpressziója kifejezése a BZS-ben, így a fehér zsírszövet zsírsavakkal látja el a barna zsírszövetet, biztosítva, hogy a BZS ATP- és hőtermelésre egyaránt energiát tudjon fordítani. A BZS-ben érdekes módon emelkedik a

zsírsavszintézis fluxusa, amellyel párhuzamosan a zsírsav lebontás szintén emelkedést mutat jóval nagyobb mértékben. A zsírsav szintézis mértékét trícium beépülésével vizsgáltuk mind BZS, mind FZS-ben. A háttérben meghúzódó részben lipogenikus enzimek mint, citrát szintáz (CitLy) és az acetyl koenzim-A karboxiláz (ACC), részben a glikogén anyagcserében részvevő enzimek mint a piruvát dehidrogenáz (PDH) és a foszfofruktó-kináz változásait vizsgáltuk párhuzamosan barna zsírszövetben hideg adaptációban és azt követő reakklimatizációban. A lipogenikus enzimek változásait fehér zsírszövetben is nyomon követtük.

CÉLKIT ZÉSEK

- 1) Hideg adaptációban észrevettük, hogy fokozott kifejezést mutat a citrát-liáz és az acetil koenzim-A karboxiláz patkány barna zsírszövetben. Szétkapcsolt mitokondrium mellett tisztázni kívántuk, hogy milyen mérték a zsírsavszintézis barna zsírszövetben. Tanulmányozni kívántuk az UCP1-et nem tartalmazó fehér zsírszövet hozzájárulását a termogenezishez, azaz a kétfajta zsírszövet együttműködését a lipogénikus enzimek részletesebb viselkedését mindkét zsírszövetben.
- 2) Korábban Farkas és mtsi. (1999) által megfigyelt hidegadaptációt követ reakklimatizációban jelentős a barna zsírszövet glikogén felhalmozása a szövet atrofíája mellett. A háttérben álló jelátviteli szabályozás leírását célul tűztük ki. A vizsgálatot izomszöveten is megnéztük.
- 3) A hideg adaptáció és a 24 / 48 órás reakklimatizáció során az intenzív barna zsírszöveti atrofíával párhuzamosan a jelentős glikogén felhalmozás mellett felmerült a szétkapcsoló fehérjék szerepe is. Szándékunkban volt megvizsgálni a szétkapcsoló fehérjék esetleges változását, mint fehérje, mint mRNS szinten.

MÓDSZEREK

Állatkísérletek feltételei

Hím Wistar patkányokon (200-250g között) végeztük megfigyeléseinket. Az állatokat neutrális hőmérsékleten tartottuk, majd egy hetes hideg környezetbe helyeztük, ezek után 6, 24, és 48 órás neutrális hőmérsékletre visszavettük. A hideg környezet +5°C-ot, a neutrális +29 °C-ot jelent a kísérletek során.

Western blot

A fehérjeminták 12%-os poliakrilamid gélen voltak elválasztva, majd nitocellulóz membránra blottolva, amelyet a következő antitestekkel történő elhívás követett: UCP1-antitestért köszönet Barbara Cannon-nak (Stockholm University, Sweden), UCP3 (Linco Research Inc. St. Charles, USA). Ezen antitest specifikus az UCP3-ra azon belül is csak az UCP3 –hosszabb formájára (UCP3L). AKT, P-AKT, GSK3, P-GSK3, CitLy, P-CitLy, ACC, P-ACC eldleges antitestek a Cell Signaling cégtől kerültek beszerzésre (Kvalitex Kft., Bp. Magyarország). A második antitestek (anti-nyúl-peroxidáz kapcsolt) a Sigma Magyarországi képviselőjétől, az anti-tengerimalac-peroxidáz kapcsolt antitest a Rockland cégtől (Gilbertsvill, USA) lettek megrendelve. A blottokat ECL-plus oldattal hívtuk el (Amersham Pharmacia UK) Röntgen-filmen.

Antitest elállítása frataxin ellen

A humán frataxint kódoló cDNS ember agyi cDNS könyvtárból lett felérésítve a következő primerek használatával:

A forward primer szekvenciája: AAAAGATCTATGATAGCAGCGGCAGGAGGA, míg a reverse primer szekvenciája: AAACCTGAAGAGAGTCGATGGATAAGTG. A felszaporított termék pGEX 4T-1 plazmidba lett inszertálva fuzionáltatva glutathion-S-tanszferázzal (GST). A fúziós fehérje BL21-es Echeria Coli baktériumokban lett kifejezve és glutathion sepharose-on

választottuk el (Pharmacia). Az izolált GST-frataxin fúziós fehérjét használtuk, mint antigént és ellene nyúlban poliklonális antitestet termeltettünk.

mRNS vizsgálat (Northern blot)

Totál RNS az interscapuláris barna zsírszövetből izoláltuk fenol-kloroformos módszerrel, majd 1,2%-os formaldehides agaróz gélen választottuk el. Ezután az RNS mintát Hybond-N membránra blotoltuk. A UCP1 és UCP3-hoz a DNS próbát Barbara Cannontól kaptuk (Stockholm University, Sweden). A blotokat HP-Camberra PhosphoImager-plattformon detektáltuk, és az adatokat OptiQuant szoftverrel analizáltuk.

Tömegspektrofotometriás analízis

Az emésztett minták ZipTipC18 tippel lettek megtisztítva (Millipore, Bradford, MA, USA) a gyártó utmutatásai alapján 1 µl eluátum a ZipTip-ről 1:1 arányban lett összekeverve telített DHB mátrix (2,5-dihidroxibenzoéssavval) oldattal és Anchor chip MALDI plate-re feltéve. Bruker Reflex III MALDI-TOF tömegspektrométer (Bruker-Daltonics, Bremen, Germany) pozitív ion reflektációs módban m-ködként készített extrakcióval. Önemésztett tripszin volt a belső standard a tömegkalibrációhoz. Az összes peptid ion jelének monoisotopikus tömegének spektrum adatai össze lettek gyűjtve, majd a spektrumok adatbázis keresésben Mascot programmal lettek kiértékelve (Matrix Science; <http://www.matrixscience.com>)

Enzim aktivitások

A piruvát dehidrogenáz, foszfofruktokináz, acetyl-CoA karboxiláz, citrát-liáz aktivitások spektrofotometriás módszerrel lettek meghatározva a jelölt cikkekben leírtak alapján.

Glükóz felvétel

A glükóz felvételt 2-deoxy-[¹⁴C] glükózzal volt nyomon követve. Az intraperitoneális radioaktív cukor (7.4 kBq) beadása után 1 órával a glükóz koncentrációt meghatároztuk a

vérplazmából, míg a radioaktivitás a barna zsírszövetben és a vérplazmából szintén meg lettek mérve. A plazma specifikus radioaktivitásának értékéből számoltuk a glükóz felvételt.

In vivo zsírsav szintézis

$^3\text{H}_2\text{O}$ beépüléssel vizsgáltuk a de novo zsírsavszintézist, amely független a szénforrástól. 370 kBq tríciumos víz intraperitoneálisan lett beinjektálva, majd egy óra múlva az állatok elaltatva. A zsírsavak radioaktivitása barna és fehér zsírszövetben folyadék-szcintillációs méterrel lettek meghatározva. Az eredmények a beépült $\mu\text{g H atom/ 1g szövetre/ 1óra}$ egységre lettek megadva.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Az ACC és CitLy változásai

Az acetyl-CoA karboxiláz (ACC) és a citrát liáz (CitLy) mint lipogénikus enzimek ellentétesen változásai barna és fehér zsírszövetben fontos szerepet töltenek be a két szövet típus kooperációjában a h termelés szempontjából hideg adaptációban. A fehér zsírszövet els dlegesen zsírsavszolgáltató, míg a barna zsírszövet zsírsav felhasználó.

Az emelkedett ACC és CitLy aktivitások barna zsírszövetben, hideg környezetben er teljes zsírsavszintézisre utalnak. Ezzel ellentétben a zsírszintézis fenti két kulcsenzimjének aktivitása lecsökken fehér zsírszövetben. A tríciumos beépülés a zsírsavakba és az enzimaktivitás vizsgálata egyértelm en mutatja a két enzim ellentétesen szabályozott. Az emelkedett zsírsavszintézis mellett sokkal jelent sebb a β -oxidáció barna zsírszövetben, hidegben, amelyre a zsírtartalom megmérése adja az indirekt bizonyítékot.

Hideg környezetben csak az ACC1 izoenzim foszforilálódik csak (amely a zsírsavszintézisért felel s) és nem az ACC2 (amely a karnitin aciltranszferáz regulációjáért felel s) barna zsírszövetben. Az ACC1 foszforilációja, amely az inaktív formája, mennyiségileg nem jelent s, összehasonlítva a teljes ACC szint emelkedésével. Ez érhet , hiszen hideg környezetben a BZS-ban jelent sebb zsírsav szintézis indul meg. A CitLy hideg környezetben jelent sen mértékben foszforilálódik. Arra a kérdésre, hogy mi okozza a zsírsavszint növekedését, amely mellett a zsírsav lebontás fluxusa még jelent sebb, többféle mechanizmus adhat magyarázatot. A UCP1 fehérjék proton transzport folyamatai még ma sem pontosan tisztázódtak, van olyan elképzelés, amely zsírsav feltételéhez köti közvetlenül a proton transzportot. A növekv β -oxidáció kompenzálását szolgálhatja a növekv zsírsav szintézis.

A glikogén akkumuláció molekuláris háttere

A glükóz felvétel jelentősen megnövekedett hideg adaptációban, és emelkedett szintet mutat visszavétel hatására is. A glükóz transzporter-4 (GLUT-4) mennyisége szintén megnövekszik hideg környezetben és emelkedet marad visszavételnél is. A szérumban inzulin szint enyhe csökkenést mutat, a foszfofruktó-kináz aktivitása érdemben nem változik hőmérsékletváltozás hatására. A piruvát dehidrogenáz (PDH) aktivitása hidegben enyhe csökkenést, majd visszavételnél szignifikáns csökkenést mutat, miközben a glikogén mennyisége jelentősen mértékben fokozódik. Ez arra a következtetésre utal, hogy a felvett jelentősen mennyiségű glükóz lebontása gátolt, így szabad szénhidrát forrás áll rendelkezésre a glikogén szintézishez. A glikogén szintézis ismert jelátviteli útvonalát megvizsgáltuk BZS-ban és izomszövetben egyaránt, úgymint az AKT és GSK3 β foszforilációs változásait. Az eredmények jól mutatják a hideg hatására inaktiválódik a glikogén szintáz, ami csökkenti a glikogén szintézisben közvetlenül mérhető. BZS-ban visszavételnél pedig a glikogén szintézis mértéke drámaian megemelkedik, ahogy azt a p-AKT (aktív) szint emelkedése és a p-GSK3 β (inaktív) emelkedése mutatja. Az izomszövet jelentősen glikogén raktárral rendelkezik. Fontos szempont, hogy a glikogéntároláshoz vezető jelátviteli út izomszövetben, csupán a reaklimatizációban aktiválódik, hideg hatására az útvonal nem mutat változást. A hideg hatására bekövetkező inzulin szint csökkenésre a BZS sokkal érzékenyebben reagál, mint az izomszövet.

A szétkapcsoló fehérjék változása

Az UCP1 és UCP3 fehérje vizsgálatakor kiderült, hogy az UCP1 mennyisége jelentősen megemelkedik hideg környezetben, és még 24 órát követően visszavételnél is megtartja emelkedett szintjét a kontrollhoz képest. Ezzel szemben az UCP3 kifejeződése jelentősen csökken ugyanilyen feltételek mellett, és 24 órás visszavételnél enyhe visszatérést mutat a hideg mintákhoz képest. Összevetve az UCP1 és UCP3 fehérjeváltozásait, ellentétesen módon jelentősen mennyiségi változás mutatnak hideg környezetben, ezzel szemben a mRNS-ük szintje mindkét fehérjének párhuzamosan

megn tt. A vizsgálat egyértelm en mutatja a termogenezisben az UCP1 játssza kizárólagosan a f szerepet, az UCP3 inkább a respirációs lánc szabályozásában vesz részt. Ez a fehérjeszinten megnyilvánuló ellentétes kifejezés egybevág a két fehérje allosztérikus szabályozásával is, miszerint a nagyobb ADP/ATP arány az UCP1 aktivitásának kedvez és gátolja az UCP3-at, és fordítva.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezet imnek Dr. Sümegi Balázs, Dr. Sándor Attila professzoroknak, akik lehetővé tették számomra az itt bemutatott eredmények elérését. Köszönöm Dr. Sümegi Balázsnak tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat lehetővé tette a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetben. Köszönöm Dr. Sándor Attila professzor úrnak, hogy vezette és irányította munkámat. Szeretnék köszönetet mondani a Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet valamennyi munkatársának.

9. PUBLIKÁCIÓK

A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁT KÉPEZ PUBLIKÁCIÓK

1. JAKUS P.B., SIPOS K, KISPAL G, SANDOR A.

Opposite Regulation of Uncoupling Protein 1 and Uncoupling Protein 3 in vivo in Brown Adipose Tissue of Cold-exposed Rats.

FEBS Lett. 2002 May 22; 519(1-3):210-214. (IF.: 3,9)

2. JAKUS P.B., SANDOR A, JANAKY T, FARKAS V.

Cooperation between brown- and white adipose tissues of rats in thermogenesis in response to cold, and the mechanism of glycogen accumulation in brown adipose tissue during reacclimation.

J Lipid Res. 2008 Feb ;49(2):332-339. (IF.: 4,3 (2006))

EGYÉB PUBLIKÁCIÓ

3. KOCSIS B, KUSTOS I, KILÁR F, NYUL A, JAKUS PB, KEREKES S, VILLARREAL V, PRÓKAI L, LÓRÁND T.

Antifungal unsaturated cyclic Mannich ketones and amino alcohols: Study of mechanism of action.

Eur J Med Chem. 2009 May;44(5):1823-9. Epub 2008 Nov 7. (IF.: 2,3 (2007))

Összesített impact faktor: 10,5

HIVATKOZHATÓ ABSZTRAKTOK

1. P.B. JAKUS, V. FARKAS, A. SANDOR

Signal transduction leading to dramatic accumulation of glycogen in brown adipose tissue.

Special FEBS 2003 Meeting on Signal Transduction, Brussels, Belgium, July 1 – July 9. 2003

2. Z. BOGNAR G. VARBIRO, B. RADNAI, A. TAPODI, K. HANTO, P.B. JAKUS, F. GALLYAS JR AND B. SUMEGI

The effect of Poly-(ADP)-Ribose Polymerase inhibitors on Taxol induced cell death in cultured cells.

30th FEBS Congress and 9th IUBMB Conference; Budapest, Hungary 2-7 July 2005.

3. B. RADNAI, B. VERES, K. HANTO, **P.B. JAKUS**, A. TAPODI, G. VARBIRO, Z. BOGNAR, S. VETO, B. SUMEGI

The Effect of a Novel Poly-(ADP)-Ribose Polymerase inhibitor HO-3089 on the LPS Stimulated RAW 264.7 Murine Macrophage Cells

30th FEBS Congress - 9th IUBMB Conference, Budapest, Hungary 2-7, July, 2005

EL ADÁSOK

1. **JAKUS P.B.**, TAPODI A., VARBIRO G.

Analysis of the amiodarone induced geneexpression changing by DNA-array
A Pécsi Akadémiai Bizottság Sejtbiológiai Munkabizottságának Doktorandusz Szimpoziuma, Pécs, 2002. december 11.

2. SÜMEGI B., KOVÁCS K., VERESB., RADNAI B., HANTÓ K., **JAKUS P.B.**

Effect of the Poly-(ADP)-Ribose Polymerase inhibition on the LPS induced signalling pathways and gene expresions

XII. sejt-és fejl désbiológiai napok, Pécsi Akadémiai Bizottság, Pécs, 2004 április 16-18.

3. **JAKUS P.B.**, FARKAS V., SZABÓ A., SÁNDOR A.

A new role of the glycogen synthase kinase-3: regulation of the fatty acid synthesis by phosphorylation of acetyl-CoA-carboxylase.

35. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2005. május 24-27

EGYÉB ABSZTRAKT

1. LÓRÁND TAMÁS, KUSTOS ILDIKÓ, KILÁR FERENC, NYÚL ADRIENN, KEREKES SZILÁRD, **JAKUS P.B.**, KOCSIS BÉLA;

Analysis of antifungal mechanism of Mannich ketones and amino alcohols;

Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2007, Eger, 2007. szeptember 27–28